



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xospata (gilterytynib)
we wskazaniu:
ostra białaczka szpikowa (FLT3+) (ICD10: C92.0)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.137.2020

Data ukończenia: 28.10.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Astellas PharmaEurope B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas PharmaEurope B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas PharmaEurope B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.10.2020 znak PLD.4530.2964.2020.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xospata (gilterytytib), tabletki á 40 mg

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Do transformacji białaczkowej dochodzi wskutek mutacji genów o kluczowym znaczeniu dla proliferacji, różnicowania, dojrzewania i przeżycia komórek.

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Zasadnicze znaczenie mają zmiany (mutacje, fuzje, amplifikacje, rearanżacje) w genach, w tym między innymi FLT3 (częstość 59% dla całej kategorii „aktywacja szlaków sygnałowych proliferacji”) i NPM1 (27%). Według klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnej ostrych białaczek szpikowych zaproponowanej przez European LeukemiaNet (ELN 2017) pacjenci z obecnością mutacji NPM1+/FLT3-ITD+ należą do grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego (Estey 2018).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 2 badania pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu: badanie ADMIRAL (2215-CL-0301) (publikacja Pearl 2019) oraz badanie CHRYSALIS (2215-CL-0101) (publikacja Pearl 2017). Badanie CHRYSALIS to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1-2, dotyczące zwiększania dawki gilterytynibu. W związku z dostępnością badania RCT w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników tego badania. Oba odnalezione badania zostały uwzględnione w ChPL Xospata. Dane dotyczące skuteczności przedstawione w ChPL Xospata pochodzące z badania ADMIRAL są zgodne z danymi przedstawionymi w publikacji Pearl 2019.

Badanie ADMIRAL to otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3. W tym badaniu 371 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do podawania gilterytynibu lub chemioterapii ratunkowej (247 w ramieniu, w którym podawano gilterytytib i 124 w ramieniu chemioterapii ratunkowej). Pacjenci włączeni do badania mieli nawrotową lub oporną na leczenie pierwszego rzutu ostrą białaczkę szpikową (AML) i zostali podzieleni na podstawie odpowiedzi na uprzednie leczenie i rodzaj zastosowanej chemioterapii (tj. duża lub mała intensywność). Chociaż badanie obejmowało pacjentów z różnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi związanymi z AML, wyłączono pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) lub AML związaną z leczeniem. Pacjenci po procedurze HSCT stanowili około 20% zrandomizowanych pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w analizie końcowej był całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat, ITT) mierzony od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny (liczba analizowanych zdarzeń wyniosła 261). Pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej gilterytynibem mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (HR = 0,637; 95% przedział ufności: 0,490-0,830; 1-stronna wartość p = 0,0004). Mediana OS wyniosła 9,3 (95% CI: 7,7; 10,7) miesiąca u pacjentów otrzymujących gilterytytib i 5,6 (95% CI: 4,7; 7,3) miesiąca u otrzymujących chemioterapię. Skuteczność dodatkowo określano za pomocą wskaźnika całkowitej

remisji (ang. complete remission, CR) / całkowitej remisji z częściową regeneracją hematopoezy (ang. complete remission with partial haematologic recovery, CRh). CR w grupie badanej osiągnęło 21,1% pacjentów (95% CI: 16,1; 26,7), natomiast w grupie kontrolnej 10,5% pacjentów (95% CI: 5,7; 17,3). CRh w grupie badanej osiągnęło 13% pacjentów (95% CI: 9; 17,8), natomiast w grupie kontrolnej 4,8 % pacjentów (95% CI: 1,8; 10,2).

Wśród pacjentów z nawrotem choroby po allo-HSCT, który odnotowano w okresie do 6 miesięcy po zabiegu (n interwencja – 31; n kontrola – 17) odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami pod względem OS na korzyść grupy badanej – HR = 0,38 (95% CI: 0,20; 0,75). W przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w okresie dłuższym niż 6 miesięcy (n interwencja – 17, n kontrola – 8), nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami – HR = 0,86 (0,26; 2,8).

Mediana czasu trwania ekspozycji na gilterytytib i chemioterapię wynosiła odpowiednio 18 tygodni (IQR: 9-34) i 4 tygodnie (IQR: 4-4); ekspozycja na leczenie wynosiła odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie chemioterapii niż w grupie gilterytytibu.

W populacji bezpieczeństwa (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytytibu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytytib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Częstymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były progresja choroby (30 pacjentów [12,2%] w grupie gilterytytibu i 5 pacjentów [4,6%] w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (28 pacjentów [11,4%] i 7 pacjentów [6,4%], odpowiednio). Najczęstszymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi, które badacz uznał za związane z lekiem w grupie leczonej gilterytytibem, było zapalenie płuc (3 pacjentów [1,2%]), perforacja jelita grubego (2 [0,8%]) i wstrząs septyczny (2 [0,8%] %)], w grupie chemioterapii była to posocznica (2 pacjentów [1,8%]) i niewydolność oddechowa (2 [1,8%]).

Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilterytytibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%); były to również najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które badacze uznali za związane z leczeniem gilterytytibem. Częstość występowania skorygowanych o ekspozycję zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego wynosiła 19,34 zdarzeń na pacjentorok w grupie gilterytytibu i 42,44 zdarzeń na pacjentorok w grupie chemioterapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilterytytib) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym.

Zgodnie z EMA, pacjenci z AML, którzy mają mutację FLT3 i których choroba powróciła lub nie poprawiła się po poprzednim leczeniu, mają złe rokowania i możliwości leczenia są ograniczone. Wykazano, że Xospata przedłuża życie pacjentów w porównaniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Działania niepożądane leku Xospata to działania, których oczekuje się od leków tej klasy i uważa się, że można je opanować. W związku z tym Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko i może on zostać dopuszczony do stosowania w UE

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszt netto wnioskowanej terapii (112 dni) lekiem Xospata dla jednego pacjenta to ██████████, natomiast roczny koszt netto oszacowano na ██████████

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową.

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.10.2020 znak PLD.4530.2964.2020.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xospata (gilterytynib), tabletki á 40 mg

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+),
- leczenie: chemioterapia indukująca DA oraz 3x konsolidacja (2x HD-AraC, 1x HAM); 11.2019 – alloSCT – po leczeniu remisja molekularna choroby, od 09.2020 – Xospata,
- opinia konsultanta krajowego lub konsultanta wojewódzkiego:

„Pacjent lat 66, z rozpoznaniem wznowy ostrej białaczki szpikowej FLT3+. Pacjent kwalifikowany wstępnie do ponownej procedury transplantacji komórek krwiotwórczych. W związku ze wznową molekularną AML po alloPBSCT włączono gilterytynib (I opakowanie sprowadzono na import docelowy uzyskując zgodę Ministerstwa Zdrowia). Tolerancja leczenia dobra. Ocena odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszego cyklu zaplanowana na 23.09.2020. Od 30.09.2020 pacjent wymaga włączenia następnego cyklu. Zalecany okres terapii do 6 miesięcy (w przypadku uzyskania odpowiedzi u w/w pacjenta prawdopodobnie krótszy ze względu na planowaną drugą procedurę alloPBSCT) (...)”.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym.

Produkt leczniczy Xospata nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

ICD10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

Definiowanie problemu zdrowotnego

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoëzy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Najczęściej występujące typy mutacji tego genu to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, internal tandem duplication).

Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML.

Etiologia i patogenez

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne. Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń („two-hit model”), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w loci genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki

prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek.

Tabela 1. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen) Promieniowanie jonizujące Palenie tytoniu Cytostatyki • leki alkilujące • inhibitory topoizomazy II Inne leki • chlorambucyl • fenylobutazon	Zespół Downa Zespół Blooma Zespół monosomii chromosomu 7. Zespół Klinefeltera (XXY) Zespół Turnera (X0) Nerwiakowłókniakowatość Wrodzone zespoły dysmorficzne	Niedokrwistość Fanconiego Dyskeratoza wrodzona Zespół Shwachmana-Diamonda Małopłytkowość amegakariocytowa Zespół Blackfana-Diamonda Agranulocytoza Kostmanna Rodzinna anemia aplastyczna

Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, acute promyelocytic leukemia). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrażeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (meningitis leucaemica) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach.

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (błądź) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W podtypach M4 i M5 często stwierdza się objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatię, hepatomegalię, nacieki w OUN) (PTOK 2013).

Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, stem cell transplantation).

Źródło opracowanie Agencji nr OT.422.11.2019 (25/2019 w BIP Agencji) oraz OT.422.35.2020 (82/2020 w BIP Agencji).

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych. Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML.

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [zlecenie MZ, ChPL Xospata]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Xospata (gilterytytib), tabletki powlekane á 40 mg, 84 szt.
Wnioskowane wskazanie	Ostra białaczka szpikowa (FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji
Wskazania zarejestrowane	Produkt Xospata jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów. (data dopuszczenia do obrotu, EMA: 24.10.2019 r.)
Dawkowanie z ChPL	Zalecana dawka początkowa to 120 mg gilterytybu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia produktem Xospata lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zalecanej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną. W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg (pięć tabletek po 40 mg) raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie.
Wnioskowane dawkowanie	120 mg (3 tabletki) na dobę
Droga podania	Podanie doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania terapii gilterytytibem u chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej MEDLINE (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.10.2020 r. (data ostatniej aktualizacji: 27.10.2020 r.). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania. Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z AML, choroba nawrotowa lub oporna na leczenie.	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	gilterytytib	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m. in. terapia skojarzona.
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.	Inne, m. in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	Brak ograniczeń	-
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim.	Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 2 badania pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu:

- badanie ADMIRAL (2215-CL-0301) - wieloośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 (Pearl 2019, protokół – Gorcea 2018).

- badanie CHRYSALIS (2215-CL-0101) – wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1-2, dotyczące zwiększania dawki gilterytytibu. W związku z dostępnością badania RCT w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników badania (publikacja Pearl 2017).

Oba odnalezione badania zostały uwzględnione w ChPL Xospata. Dane dotyczące skuteczności przedstawione w ChPL Xospata pochodzące z badania ADMIRAL są zgodne z danymi przedstawionymi w publikacji Pearl 2019. W ChPL odniesiono się również do badania CHRYSALIS:

„W badaniu uzupełniającym fazy 1/2 w kierunku zwiększania dawki (2215-CL-0101) do grupy otrzymującej badane dawki (tj. 80 mg, 120 mg lub 200 mg) włączono 157 pacjentów z AML z mutacją FLT3 u których wcześniej zastosowano jedno lub więcej niż jedno leczenie; u 31,2% pacjentów zastosowano jedno leczenie a u 68,8% więcej niż jedno.

Wskaźnik odpowiedzi (CR/CRh) w badaniu 2215-CL-0101 u pacjentów u których zastosowano więcej niż jedno leczenie wynosił odpowiednio 21,4% i 15,7% w grupie otrzymującej dawkę 120 mg i w grupie otrzymującej wszystkie badane dawki. Mediana czasu przeżycia (OS) wynosiła odpowiednio 7,2 miesiąca i 7,1”.

Badanie ADMIRAL – publikacja Pearl 2019 i ChPL Xospata:

Badanie ADMIRAL to otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3. W tym badaniu 371 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do podawania gilterytytibu lub jednej z poniższych chemioterapii ratunkowych (247 w ramieniu, w którym podawano gilterytytib i 124 w ramieniu chemioterapii ratunkowej):

- cytarabina 20 mg dwa razy na dobę przez podanie podskórne lub podanie dożylnie przez 10 dni (od 1 do 10 dnia) (schemat LoDAC);
- azacytydyna 75 mg/m² pc. raz na dobę, sc. lub iv. przez 7 dni (od 1 do 7 dnia);
- mitoksantron 8 mg/m² pc., etopozyd 100 mg/m² pc. i cytarabina 1000 mg/m² pc. raz na dobę, iv. przez 5 dni (od 1 do 5 dnia) (schemat MEC);
- czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów 300 µg/m² pc. raz na dobę przez sc. przez 5 dni (od 1 do 5 dnia), fludarabina 30 mg/m² pc. raz na dobę przez iv. przez 5 dni (dni od 2 do 6), cytarabina 2000 mg/m² pc. raz na dobę, iv. przez 5 dni (od 2 do 6 dnia), idarubicyna 10 mg/m² pc. raz na dobę, iv. przez 3 dni (od 2 do 4 dnia) (schemat FLAG-Ida).

Pacjenci włączeni do badania mieli nawrotową lub oporną na leczenie pierwszego rzutu ostrą białaczkę szpikową (AML) i zostali podzieleni na podstawie odpowiedzi na uprzednie leczenie i rodzaj zastosowanej chemioterapii (tj. duża lub mała intensywność). Chociaż badanie obejmowało pacjentów z różnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi związanymi z AML, wyłączono pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) lub AML związaną z leczeniem. Pacjenci po procedurze HSCT stanowili około 20% zrandomizowanych pacjentów.

Szesnastu pacjentów zrandomizowano, ale nie byli oni leczeni (1 pacjent w ramieniu, w którym podawano gilterytyrib i 15 pacjentów w ramieniu, w którym stosowano chemioterapię). Gilterytyrib podawano doustnie w dawce początkowej 120 mg na dobę aż do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku korzyści klinicznych. Dozwolone było zmniejszanie dawki w celu leczenia działań niepożądanych i zwiększanie dawki w przypadku tych pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę początkową 120 mg.

Pośród pacjentów wstępnie wybranych do otrzymywania chemioterapii ratunkowej, 60,5% zrandomizowano do wysokiej intensywności, a 39,5% do niskiej intensywności. Schematy MEC i FLAG-Ida podawano przez maksymalnie dwa cykle, w zależności od odpowiedzi na pierwszy cykl. Schemat LoDAC i azacytydynę podawano w ciągłych 4-tygodniowych cyklach aż do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub do czasu braku korzyści klinicznych.

Obie grupy leczenia były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 62 lata (zakres od 20 do 84 lat) w grupie leczonej gilterytyribem i 62 lata (zakres od 19 do 85 lat) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. W badaniu 42% pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 12% miało 75 lat lub więcej. Pięćdziesiąt cztery procent pacjentów było płci żeńskiej. Większość pacjentów w badaniu była rasy białej (59,3%); 27,5% rasy żółtej; 5,7% rasy czarnej; 4% innych ras i 3,5% rasy nieznannej. Większość pacjentów (83,8%) miała wynik w skali sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1. Pacjenci mieli następujące potwierdzone mutacje: wyłącznie FLT3-ITD (88,4%), wyłącznie FLT3-TKD (8,4%) lub zarówno FLT3-ITD, jak i FLT3-TKD (1,9%). Dwanaście procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie innym inhibitorem FLT3. Większość pacjentów miała AML z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (73%); 10% pacjentów miało niekorzystną; 1,3% korzystną, a 15,6% niesklasyfikowaną cytogenetykę.

Przed leczeniem gilterytyribem, 39,4% pacjentów miało pierwotną, oporną na leczenie AML a większość z tych pacjentów zostało sklasyfikowanych jako oporni na leczenie po pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej; 19,7% miało nawrotową AML po alogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) a 41% pacjentów miało nawrotową AML bez alogenicznego HSCT.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- tylko część pacjentów przeżyło procedurę HSCT przed włączeniem do badania (ok. 20%), jednak przedstawiono wyniki dla tej podgrupy;
- część pacjentów stosowała przed włączeniem do badania inhibitory FLT3 (11-13%);
- pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym stanowili jedynie niewielki odsetek włączonych do badania pacjentów (9-10%), największy odsetek stanowili pacjenci z umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym – 72-74%;
- W badaniu dozwolone było zwiększanie dawki w przypadku tych pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę początkową 120 mg (co jest zgodne z ChPL Xospata).

3.1.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie ADMIRAL – publikacja Pearl 2019 i ChPL Xospata

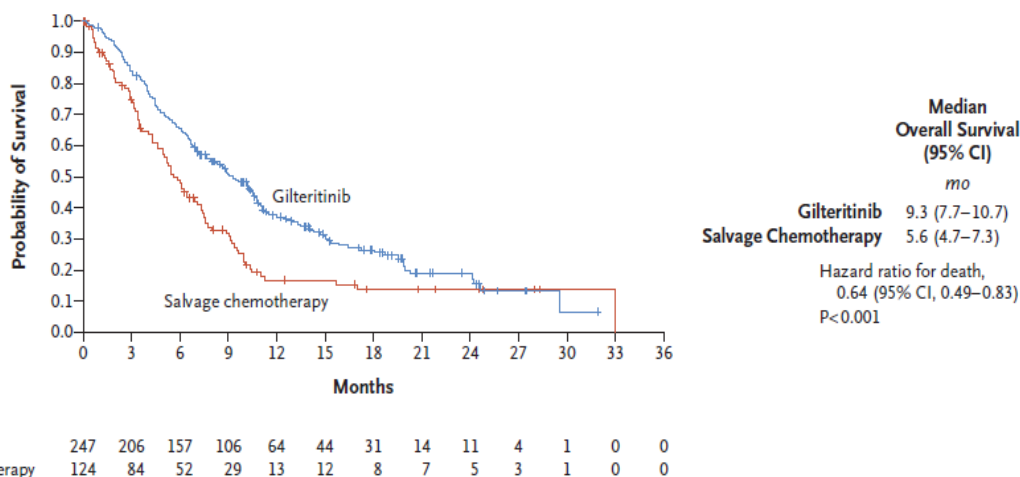
Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w analizie końcowej był całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat, ITT) mierzony od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny (liczba analizowanych zdarzeń wyniosła 261). Pacjenci randomizowani do grupy leczonej gilterytynibem mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (HR = 0,637; 95% przedział ufności: 0,490-0,830; 1-stronna wartość p = 0,0004). Mediana OS wynosiła 9,3 (95% CI: 7,7; 10,7) miesiąca u pacjentów otrzymujących gilterytynib i 5,6 (95% CI: 4,7; 7,3) miesiąca u otrzymujących chemioterapię. Skuteczność dodatkowo określano za pomocą wskaźnika całkowitej remisji (ang. complete remission, CR) / całkowitej remisji z częściową regeneracją hematopoezy (ang. complete remission with partial haematologic recovery, CRh). CR w grupie badanej osiągnęło 21,1% pacjentów (95% CI: 16,1; 26,7), natomiast w grupie kontrolnej 10,5% pacjentów (95% CI: 5,7; 17,3). CRh w grupie badanej osiągnęło 13% pacjentów (95% CI: 9; 17,8), natomiast w grupie kontrolnej 4,8 % pacjentów (95% CI: 1,8; 10,2). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz wykresie przedstawiającym krzywą Kaplan-Meiera.

Tabela 4. Czas przeżycia i całkowita remisja u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML w badaniu ADMIRAL (ChPL Xospata i Pearl 2019)

	Gilterytynib (N = 247)	Chemioterapia (N = 124)
Całkowity czas przeżycia		
Zgony, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Mediana w miesiącach (95% CI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	HR = 0,637 (0,490; 0,830)	
Wskaźnik przeżycia 1 roku, % (95% CI)	37,1% (30,7; 43,6)	16,7% (9,9; 25)
Czas wolny od zdarzeń (EFS – event-free survival)*		
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,8 (1,4; 3,7)	0,7 (0,2; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	HR = 0,79 (0,58; 1,09)	
Czas wolny od białaczki (leukemia-free survival)*		
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,4 (3,6; 5,2)	6,7 (2,1; 8,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	NE	
Odpowiedź na leczenie		
Odpowiedź całkowita (overall response)*	67,6%	25,8%
CR ^a (95% CI ^b)	21,1% (16,1; 26,7)	10,5 (5,7; 17,3)
CRh ^c (95% CI ^b)	13% (9; 17,8)	4,8% (1,8; 10,2)
CR/CRh (95% CI ^b)	34% (28,1; 40,3)	15,3% (9,5; 22,9)
Częściowa remisja*	13,4%	5%

^a - Wartość CR zdefiniowano jako: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, prawidłowy rozmaz szpiku kostnego z $<5\%$ komórek blastycznych, wymagana obecność krwinek czerwonych, niezależność od transfuzji płytek krwi oraz brak oznak białaczki pozaszpikowej; ^b - Współczynnik 95% CI obliczono przy użyciu metody ścisłej opartej na rozkładzie dwumianowym; ^c - Wartość CRh zdefiniowano jako: zawartość komórek blastycznych w szpiku kostnym $<5\%$, częściowa regeneracja hematopoezy, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, brak oznak białaczki pozaszpikowej i brak możliwości klasyfikacji jako remisja CR; * - dane z publikacji Pearl 2019; NE – nie oceniono.

A Overall Survival

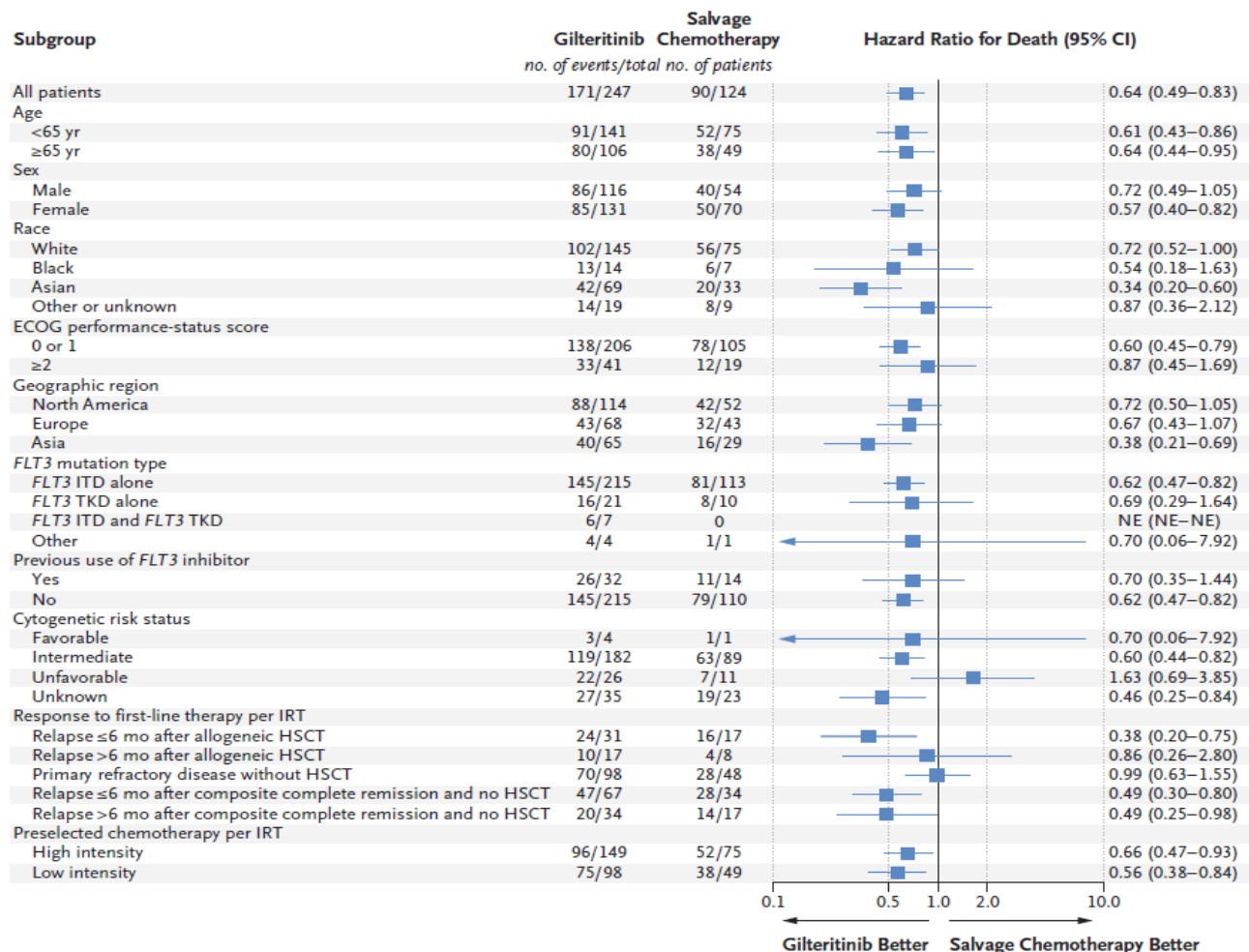


Wykres 1. Krzywa Kaplan-Meiera całkowitego czasu przeżycia (OS) w badaniu ADMIRAL (Pearl 2019)

W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR lub CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR/CRh wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 16 miesięcy) w grupie leczonej gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

Dodatkowo w publikacji Pearl 2019 przedstawiono wyniki dla wyszczególnionych podgrup pacjentów, które przedstawiono w poniższym wykresie.

B Subgroup Analysis of Overall Survival



Wykres 2. Analiza całkowitego czasu przeżycia (OS) w podgrupach, badanie ADMIRAL (Pearl 2019)

Wśród pacjentów z nawrotem choroby po allo-HSCT, który odnotowano w okresie do 6 miesięcy po zabiegu (n interwencja – 31; n kontrola – 17) odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami pod względem OS na korzyść grupy badanej – HR = 0,38 (95% CI: 0,20; 0,75). W przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w okresie dłuższym niż 6 miesięcy (n interwencja – 17, n kontrola – 8), nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami – HR = 0,86 (0,26; 2,8).

Bezpieczeństwo:

Mediana czasu trwania ekspozycji na gilterytynib i chemioterapię wynosiła odpowiednio 18 tygodni (IQR: 9-34) i 4 tygodnie (IQR: 4-4); ekspozycja na leczenie wynosiła odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie chemioterapii niż w grupie gilterytynibu.

Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilterytynibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%); były to również najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które badacze uznali za związane z leczeniem gilterytynibem.

Częstość występowania skorygowanych o ekspozycję zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego wynosiła 19,34 zdarzeń na pacjentorok w grupie gilterytytynu i 42,44 zdarzeń na pacjentorok w grupie chemioterapii.

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem gilterytytibem, była gorączka neutropeniczna (23 pacjentów [9,3%]), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11 pacjentów [4,5%]) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (10 pacjentów [4,1%]). Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilterytytibem, wystąpiły u 27 pacjentów (11,0%). Najczęstszymi zdarzeniami były podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (4 pacjentów [1,6%]), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (3 [1,2%]) i zapalenie płuc (3 [1,2%]). Przedłużone skorygowane odstępy QT obliczone według wzoru Fridericii (odstępy QTcF), które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem gilterytytibem, wystąpiły u 12 pacjentów (4,9%), ale tylko 1 więcej niż 500 ms. Zmniejszenie dawki wystąpiło u 6 pacjentów, u których średnia zmiana odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła ponad 60 ms.

W populacji bezpieczeństwa (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytytynu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytytib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Częstymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były progresja choroby (30 pacjentów [12,2%] w grupie gilterytytynu i 5 pacjentów [4,6%] w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (28 pacjentów [11,4%] i 7 pacjentów [6,4%], odpowiednio). Najczęstszymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi, które badacz uznał za związane z lekiem w grupie leczonej gilterytytibem, było zapalenie płuc (3 pacjentów [1,2%]), perforacja jelita grubego (2 [0,8%]) i wstrząs septyczny (2 [0,8%] %), w grupie chemioterapii była to posocznica (2 pacjentów [1,8%]) i niewydolność oddechowa (2 [1,8%]).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania ADMIRAL.

Tabela 5. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u minimum 20% pacjentów w badaniu ADMIRAL (Pearl 2019)

Table 3. Incidence of Adverse Events during Treatment That Occurred in at Least 20% of the Patients in Either Treatment Group (Safety Analysis Population).*						
Event	Gilteritinib (N = 246)			Salvage Chemotherapy (N = 109)		
	Adverse Event of Any Grade	Grade \geq 3 Adverse Event	Serious Adverse Event	Adverse Event of Any Grade	Grade \geq 3 Adverse Event	Serious Adverse Event
<i>number of patients (percent)</i>						
Febrile neutropenia	115 (46.7)	113 (45.9)	76 (30.9)	40 (36.7)	40 (36.7)	9 (8.3)
Anemia	116 (47.2)	100 (40.7)	8 (3.3)	38 (34.9)	33 (30.3)	0
Pyrexia	105 (42.7)	8 (3.3)	32 (13.0)	32 (29.4)	4 (3.7)	1 (0.9)
Alanine aminotransferase increased	103 (41.9)	34 (13.8)	13 (5.3)	10 (9.2)	5 (4.6)	0
Diarrhea	81 (32.9)	9 (3.7)	10 (4.1)	32 (29.4)	3 (2.8)	0
Aspartate aminotransferase increased	99 (40.2)	36 (14.6)	10 (4.1)	13 (11.9)	2 (1.8)	0
Hypokalemia	71 (28.9)	32 (13.0)	0	34 (31.2)	12 (11.0)	1 (0.9)
Constipation	76 (30.9)	2 (0.8)	0	16 (14.7)	0	0
Fatigue	70 (28.5)	6 (2.4)	4 (1.6)	14 (12.8)	2 (1.8)	1 (0.9)
Platelet count decreased	56 (22.8)	54 (22.0)	5 (2.0)	28 (25.7)	27 (24.8)	0
Cough	72 (29.3)	1 (0.4)	2 (0.8)	11 (10.1)	0	0
Thrombocytopenia	63 (25.6)	56 (22.8)	4 (1.6)	18 (16.5)	18 (16.5)	1 (0.9)
Headache	64 (26.0)	3 (1.2)	5 (2.0)	16 (14.7)	0	0
Peripheral edema	59 (24.0)	1 (0.4)	0	13 (11.9)	0	0
Vomiting	53 (21.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	15 (13.8)	0	0
Dyspnea	58 (23.6)	10 (4.1)	10 (4.1)	7 (6.4)	3 (2.8)	2 (1.8)
Blood alkaline phosphatase increased	56 (22.8)	7 (2.8)	1 (0.4)	2 (1.8)	0	0

* The events shown are limited to adverse events that had a difference in incidence of more than 2 percentage points between the treatment groups. The safety population comprised all the patients who had received at least one dose of trial treatment.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Xospata

Bezpieczeństwo produktu Xospata oceniono u 319 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 120 mg gilterytynibu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi gilterytynibu były zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (93,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) (82,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (80,6%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (68,7%), biegunka (35,1%), zmęczenie (30,4%), nudności (29,8%), zaparcia (28,2%), kaszel (28,2%), obrzęki obwodowe (24,1%), duszność (24,1%), zawroty głowy (20,4%), niedociśnienie tętnicze (17,2%), ból kończyny (14,7%), astenia (13,8%), ból stawów (12,5%) i ból mięśni (12,5%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były biegunka (4,7%), zwiększenie aktywności AIAT (4,1%), duszność (3,4%), zwiększenie aktywności AspAT (3,1%) i niedociśnienie tętnicze (2,8%). Inne, klinicznie istotne, ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół różnicowania (2,2%), wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (0,9%) i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (0,6%).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilterytynib) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym.

Zgodnie z EMA, pacjenci z AML, którzy mają mutację FLT3 i których choroba powróciła lub nie poprawiła się po poprzednim leczeniu, mają złe rokowania i możliwości leczenia są ograniczone. Wykazano, że Xospata przedłużyła życie pacjentów w porównaniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Działania niepożądane leku Xospata to działania, których oczekuje się od leków tej klasy i uważa się, że można je opanować. W związku z tym Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko i może on zostać dopuszczony do stosowania w UE.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 27.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej we wskazaniu: leczenie nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów. Przeszukano następujące źródła:

- PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>);
- ELN - European LeukemiaNet (<https://www.leukemia-net.org/>);
- ESMO - European Society of Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>);
- PubMed z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących jednostki chorobowej i typu publikacji;
- Trip Medical Database, (<https://www.tripdatabase.com/>).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: polskie PTOK 2020 oraz dwie rekomendacje europejskie ESMO 2020 i ELN 2017.

Polskie wytyczne w przypadku choroby odpornej i nawrotowej zalecają różne schematy chemioterapii ratunkowej lub allo-HSCT, w zależności od uzyskanej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W wytycznych wskazano, że dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków.

Rekomendacje europejskie (ESMO 2020) wskazują, że alloHCT jest najskuteczniejszą opcją leczenia, zapewniającą długoterminowe przeżycie u 20% - 30% pacjentów. Ze względu na ograniczone długoterminowe efekty leczenia zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych. U pacjentów kwalifikujących się do ChT i alloHCT z mutacją FLT3 rokowanie po alloHCT jest złe, ale odnotowano obiecujące wyniki przy stosowaniu zarówno gilterytynibu, jak i kwizartynibu w monoterapii (kwizartynib nie jest zarejestrowany do stosowania w Europie). Natomiast u pacjentów niekwalifikujących się do standardowej ChT z mutacją FLT3 autorzy wytycznych ESMO 2020 zalecają leczenie gilterytynibem, które wykazało korzystny wskaźnik odpowiedzi na leczenie i poprawę OS w porównaniu z ChT (mOS 9,3 mies. wobec 5,6 mies.) [I, A]. W rekomendacji wskazano również, że wenetoklaks w połączeniu z HMA lub LDAC jest obiecującym leczeniem drugiego rzutu z całkowitym odsetkiem odpowiedzi na poziomie 21%-43% - należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Venclxyto (wenetoklaks) nie jest zarejestrowany w leczeniu AML, zatem jego użycie wiązało by się ze stosowaniem leku poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

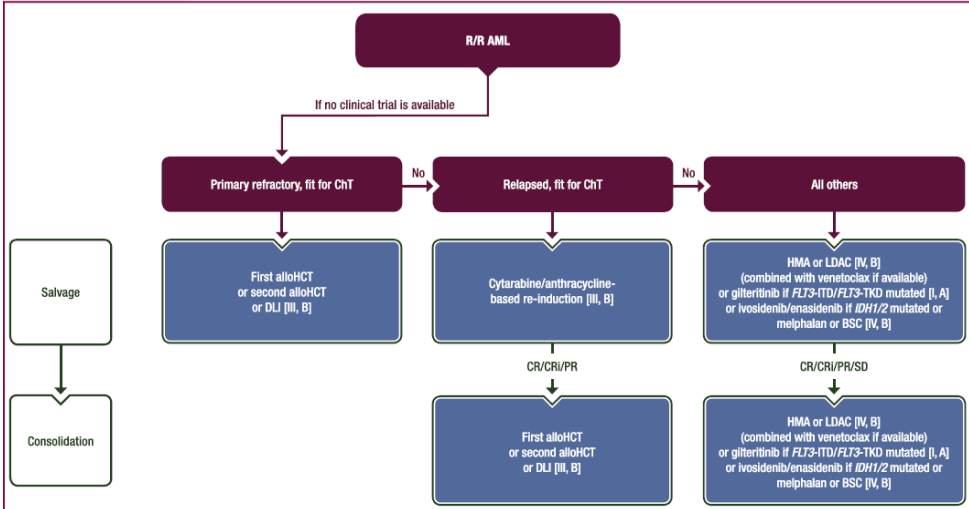
W wytycznych ELN 2017 (opublikowanych przed datą rejestracji preparatu Xospata przez EMA tj. 24.10.2019 r.) wskazano, iż nie ma ustalonego standardu leczenia. Dlatego włączenie pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem. Korzyści mogą zostać osiągnięte także po przeprowadzeniu allo-HCT. Innym podejściem może być zastosowanie krótkiego kursu chemioterapii (fludarabina, cytarabina, amsakryna) bezpośrednio przed kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) i allo-HCT. W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej ChT ratunkowej brakuje skutecznych metod leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd rekomendacji klinicznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia ostrej białaczki szpikowej.</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>Mimo istotnego postępu w leczeniu chorych na AML 20–40% z nich nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej CTH indukującej. U chorych w częściowej remisji (PR, partial remission) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m²) lub pośrednie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C.</p> <p>W przypadku nawrotu AML czas trwania pierwszej remisji, grupa ryzyka cytogenetycznego w chwili rozpoznania, wiek oraz allo-HSCT w pierwszej remisji są najważniejszymi czynnikami rokowniczymi dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową CTH oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) rokowanie jest gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu CR jest jedyną metodą umożliwiającą wydłużenie OS u chorych z oporną i nawrotową AML. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie. Postępowanie takie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>pozwala uzyskać CR po transplantacji u około 42% chorych i stwarza szansę długiego przeżycia u 9–22% chorych. Inną alternatywą jest podanie krótkiego kursu CTH (FLAMSA) z następowym RIC-allo-HSCT (tzw. FLAMSA-RIC).</p> <p>Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. Najczęściej stosowane schematy leczenia ratunkowego przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="352 405 1350 703"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Stosowane leki</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CLAG-M, CLAG-IDA</td> <td>Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>FLAG-IDA</td> <td>Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>MEC</td> <td>Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>FLAMSA-RIC*</td> <td>Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>allo-HSCT*</td> <td></td> <td>IIIB</td> </tr> </tbody> </table> <p>*U chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji; G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p>	Schemat	Stosowane leki	Poziom rekomendacji	CLAG-M, CLAG-IDA	Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	IIB	FLAG-IDA	Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	IIB	MEC	Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	IIB	FLAMSA-RIC*	Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	IIB	allo-HSCT*		IIIB
Schemat	Stosowane leki	Poziom rekomendacji																	
CLAG-M, CLAG-IDA	Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	IIB																	
FLAG-IDA	Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	IIB																	
MEC	Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	IIB																	
FLAMSA-RIC*	Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	IIB																	
allo-HSCT*		IIIB																	
ESMO 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji dorosłych pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową.</p> <p><u>Leczenie pierwotnie nawrotowego i opornego AML:</u></p> <p>Analizę mutacji FLT3 należy powtarzać u pacjentów z nawrotem choroby, ponieważ gilteritynib został zatwierdzony w Europie i Stanach Zjednoczonych w leczeniu nawrotów u pacjentów z mutacją FLT3-ITD i FLT3-TKD.</p> <p><u>Leczenie pierwotnie nawrotowego i opornego AML u pacjentów kwalifikujących się do ChT i alloHCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki leczenia pacjentów z pierwotnie oporną na leczenie AML są ponure, bez realistycznej perspektywy długoterminowego przeżycia po ratunkowej ChT; w związku z tym alloHCT jest najsukursniejszą opcją leczenia, zapewniającą długoterminowe przeżycie u 20% - 30% pacjentów [III, B] • Wyniki u pacjentów z pierwotnie oporną na leczenie AML mogą być lepsze w przypadku zastosowania sekwencyjnego schematu kondycjonującego przeszczepu (ang. sequential transplant conditioning regimen), w którym po skojarzeniu cytarabiny / amsakryny ChT stosuje się schemat RIC oparty na fludarabinie (FLAMSA-RIC) [III, C] • Jeśli krewny lub niespokrewniony dawca nie jest natychmiast dostępny, należy niezwłocznie zaproponować alloHCT dawcy haploidentycznego lub alloHCT. W przypadku sprawnych pacjentów z nawrotową AML zalecanym leczeniem jest ratunkowa ChT, a następnie alloHCT [III, B] • Ze względu na ograniczone długoterminowe efekty leczenia zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych. Autorzy zalecają protokół ratunkowy oparty na wysokiej lub średniej dawce cytarabiny w połączeniu z antracykliną i opcjonalnie analogiem puryny (np. FLAGIda) [II, B] • Pacjenci z późnym nawrotem choroby (>= 12 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) również mogą odnieść korzyść z ponownego leczenia z wcześniej skutecznym schematem indukcji. • AlloHCT należy rozważyć u wszystkich sprawnych pacjentów, kwalifikujących się pacjentów, którzy przeszli do drugiej CR [III, B], ponieważ stanowi on jedyną szansę na długoterminowe przeżycie. • Drugi alloHCT lub DLI może indukować długoterminowe przeżycie u pacjentów z nawrotem po pierwszym alloHCT, szczególnie u tych, którzy mieli nawrót później niż po 5 miesiącach [IV, C] • Nawrót AML u pacjentów z mutacją FLT3 po alloHCT ma złe rokowania, ale odnotowano obiecujące wyniki przy stosowaniu zarówno gilteritinibu, jak i kwizartinibu w monoterapii. <p><u>Leczenie pierwotnie nawrotowego i opornego AML u pacjentów niekwalifikujących się do standardowej ChT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z mutacją FLT3 autorzy zalecają leczenie gilteritinibem, które wykazało korzystny wskaźnik odpowiedzi na leczenie i poprawę OS w porównaniu z ChT (mOS 9,3 mies. wobec 5,6 mies.) [I, A] • kwizartin b wykazał również korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z nawrotem / opornością na leczenie oraz mutacją FLT3-ITD, ale nie został zarejestrowany w Europie (mOS 6,2 w porównaniu z 4,7 miesiąca). • Jeśli pacjent zostanie uznany za niekwalifikującego się, należy zastosować azacytydynę lub decytabinę, jeśli podano LDAC w pierwszej linii, a LDAC można zastosować u pacjentów z korzystnym i umiarkowanego ryzyka, jeśli początkowo podano HMA [IV, B] • Jeśli jest dostępny, wenetoklaks w połączeniu z HMA lub LDAC jest obiecującym leczeniem drugiego rzutu z całkowitym odsetkiem odpowiedzi na poziomie 21%-43%. • Starsi pacjenci ze szpikiem skąpokomórkowym (ang. hypocellular marrow) mogą odnieść korzyści z doustnego melfalanu w małej dawce [V, C] 																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Najlepszą opiekę wspomagającą z leczeniem cytoredukcyjnym (hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna) należy zaoferować pacjentom, którzy nie tolerują innych metod leczenia lub którzy odrzucają inne metody leczenia. <p>Na schemacie poniżej przedstawiono algorytm leczenia drugiej linii opornego/nawrotowego AML.</p>  <p>Figure 3. Treatment algorithm for second-line treatment in relapsed/refractory AML patients. alloHCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete haematological recovery; DLJ, donor lymphocyte infusion; HMA, hypomethylating agent; LDAC, low-dose cytarabine; PR, partial remission; R/R, relapsed/refractory; SD, stable disease.</p> <p><u>Poziomy dowód:</u> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronności (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III –prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopnie rekomendacji:</u> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>
<p>ELN 2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne stanowią rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów dot. diagnozy i leczenia AML u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Oporna i nawrotowa choroba – leczenie ratunkowe:</u></p> <p>Nie ma ustalonego standardu leczenia. Dlatego włączenie takich pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem, jeśli możliwe. U młodych dorosłych (16-49 lat) drugie CR może być osiągnięte po zastosowaniu intensywnej terapii ratunkowej. Korzyści mogą zostać osiągnięte także po przeprowadzeniu allo-HCT. Innym podejściem może być zastosowanie krótkiego kursu chemioterapii (fludarabina, cytarabina, amsakryna) bezpośrednio przed kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) i allo-HCT. W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej ChT ratunkowej brakuje skutecznych metod leczenia.</p>

ELN – European Leukemia Network; ESMO – European Society for Medical Oncology; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; AML – ostra białaczka szpikowa; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; ChT – chemioterapia; CR – całkowita remisja (ang. complete remission); CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; DLJ – infuzja limfocytów dawcy G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów; HMA – leki hipometylujące (hypomethylating agent); allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; autoHSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IDAC – średnie dawki cytarabiny; ITD – Internal tandem duplication; LD-AraC/LDAC – małe dawki cytarabiny; MRD - zgodny dawca rodzinny; MUD - zgodny dawca niespokrewniony; PR – częściowa odpowiedź; ; PS- stan sprawności (ang. performance status); RIC – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; SD – stabilna choroba; TKD - Tyrosine kinase domain.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia.

Aktualny stan finansowania produktu Xospata (gilterytytib)

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Xospata nie jest objęty refundacją.

W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt brutto jednego opakowania leku wynosi [REDAKTOWANE] (cena netto – [REDAKTOWANE]; przyjmując 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową).

W załączniku do zlecenia MZ podano informację, że gilterytytib ma być stosowany w dawce 120 mg na dobę – zatem jedno opakowanie zawierające 84 tabletki powinno być wystarczające na 28 dni terapii. Należy zwrócić uwagę, że w załączniku do zlecenia podano informację, że wnioskowana ilość leku to 336 tabletek – zatem 4 opakowania leku (co jest wystarczające na 112 dni terapii), również koszt terapii przedstawiono dla 4 opakowań leku (w załączniku występuje błąd – napisano, że podany koszt odnosi się do 3 opakowań leku) - [REDAKTOWANE].

Dawkowanie leku, na podstawie ChPL: „Zalecana dawka początkowa to 120 mg gilterytytibu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia produktem Xospata lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zalecanej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną. W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg (pięć tabletek po 40 mg) raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie”.

Tabela 7. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii (ze zlecenie MZ)
3 miesiące (3 opakowania po 84 tabletki - 84 dni terapii)	[REDAKTOWANE]
4 miesiące (4 opakowania po 84 tabletki - 112 dni terapii)	[REDAKTOWANE]
1 rok terapii (13 opakowań po 84 tabletki - 364 dni terapii)	[REDAKTOWANE]

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszt netto wnioskowanej terapii (112 dni) lekiem Xospata dla jednego pacjenta to [REDAKTOWANE], natomiast roczny koszt netto oszacowano na [REDAKTOWANE].

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów po allotransplantacji ze wznową AML.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające z finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL, na 1 pacjenta przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Pearl 2019 (badanie ADMIRAL)	Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. PMID: 31665578.
Pearl 2017 (badanie CHRYSALIS)	Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, Claxton D, Erba HP, Gill S, Goldberg S, Jurcic JG, Larson RA, Liu C, Ritchie E, Schiller G, Spira AI, Strickland SA, Tibes R, Ustun C, Wang ES, Stuart R, Röhlig C, Neubauer A, Martinelli G, Bahceci E, Levis M. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Aug;18(8):1061-1075. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30416-3. Epub 2017 Jun 20. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Dec;18(12):e711. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Jul;19(7):e335. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Jun;20(6):e293. PMID: 28645776; PMCID: PMC5572576.
Gorcea 2018 (protokół ADMIRAL)	Gorcea CM, Burthem J, Tholouli E. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. <i>Future Oncol.</i> 2018 Aug;14(20):1995-2004. doi: 10.2217/fo-2017-0582. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29498296.
Rekomendacje kliniczne	
ELN 2017	Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. <i>Blood.</i> 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 rok. Agnieszka Wierzbowska. Ostra białaczka szpikowa. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
ESMO 2020	Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Mar 17:S0923-7534(20)36079-8. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf [dostęp: 27.10.2020 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Xospata	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_pl.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniej aktualizacji: 2020.10.27)

L. p.	Zapytanie	Wyniki
1.	(((("Review"[Publication Type] OR "Review"[Title/Abstract]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract])) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trial"[All Fields] OR "randomized controlled trial"[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms]) OR (("control"[Title/Abstract] OR "random*" [Title/Abstract] OR "blind*" [Title/Abstract] OR "mask*" [Title/Abstract]) AND ("stud*" [Title/Abstract] OR "trial*" [Title/Abstract] OR "trail*" [Title/Abstract] OR "experiment*" [Title/Abstract])) AND (("acute myeloid leukaemia"[Title/Abstract] OR "AML"[Title/Abstract] OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms]) AND ("gilteritinib"[Supplementary Concept] OR ("Xospata"[Title/Abstract] OR "gilteritinib"[Title/Abstract])))	11